

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record.

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

---

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **60-204784**

(43)Date of publication of application : **16.10.1985**

(51)Int.Cl.

C07D401/12  
A61K 31/495  
A61K 31/505  
C07D403/12  
C07D417/12  
// C07D491/18  
(C07D401/12  
C07D207:00  
C07D213:00 )  
(C07D401/12  
C07D209:00  
C07D213:00 )  
(C07D403/12  
C07D209:00  
C07D239:00 )  
(C07D417/12  
C07D209:00  
C07D277:00 )

(21)Application number : **59-059328**

(71)Applicant : **EISAI CO LTD**

(22)Date of filing : **29.03.1984**

(72)Inventor : **SODA SHIGERU  
MIYAKE KAZUTOSHI  
WAKABAYASHI TSUNEO  
KAWASHIMA HIDETOSHI  
USU KAZUYASU  
KAWADA TSUTOMU  
NAGAOKA JUNSAKU  
NAGAOKA NAOKO**

## (54) CARBOXYLIC ACID IMIDE DERIVATIVE

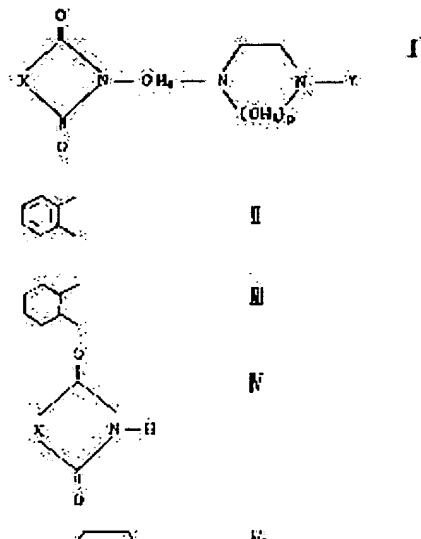
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I (X is group of formula II, formula III, etc.; Y is substituted or unsubstituted pyridyl, pyrimidyl, thiazolyl, etc.; p is 2W3) and its acid addition salt.

EXAMPLE: N[4-(2-pyridyl)-1-piperazinylmethyl] succinimide.

USE: Remedy for diabetes for oral or parenteral administration. Dose; 100W 1,000mg, preferably 250W500mg daily.

PREPARATION: The compound of formula I can be prepared by the Mannich reaction of the imide compound of formula IV with the piperazine or homopiperazine compound of formula V in the presence of formalin in a solvent (e.g. ethanol).



---

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開  
⑫ 公開特許公報 (A) 昭60-204784

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和60年(1985)10月16日  
C 07 D 401/12 7431-4C  
A 61 K 31/495 ADP 6664-4C  
31/505 6664-4C  
C 07 D 403/12 7431-4C ※審査請求 未請求 発明の数 2 (全6頁)

⑮ 発明の名称 カルボン酸イミド誘導体

⑯ 特 願 昭59-59328

⑰ 出 願 昭59(1984)3月29日

⑱ 発 明 者 左 右 田 茂 茨城県稲敷郡牛久町大字牛久1271-317  
⑱ 発 明 者 三 宅 一 俊 茨城県稲敷郡牛久町栄町1-56-51  
⑱ 発 明 者 若 林 庸 夫 水戸市元吉田町368  
⑱ 発 明 者 川 島 英 敏 取手市米ノ井辻田126-30  
⑱ 発 明 者 薄 和 保 東村山市青葉町3-24-14  
⑱ 発 明 者 川 田 力 茨城県筑波郡谷田部町春日4-19-13  
⑱ 発 明 者 永 岡 淳 作 茨城県筑波郡谷田部町東新井29-4  
⑱ 発 明 者 永 岡 尚 子 茨城県筑波郡谷田部町東新井29-4  
⑲ 出 願 人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号  
⑳ 代 理 人 弁理士 高 木 六 郎 外1名

最終頁に続く

明細書の浄書(内容に変更なし)

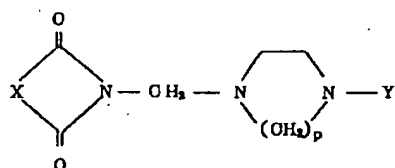
明 細 書



1. 発 明 の 名 称



カルボン酸イミド誘導体



2. 特 許 請 求 の 範 疇



(1) 一 般 式




[式中Xは、で示される基、式 で

示される基、式 で示される基、式 

で示される基、式 で示される基、式 

で示される基、式 で示される基、式 

で示される基、式 で示される基、式 

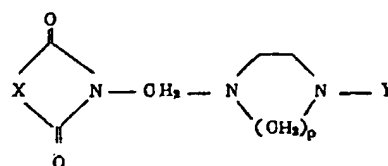
で示される基、式 で示される基または式







で示される基を意味する。








Yは置換若しくは置換されないピリジル基、ピリミジル基、チアゾリル基、ベンゾチアゾリル基またはアリール基を意味する。pは2または3を意味する。]で表わされるカルボン酸イミド誘導体およびその酸付加塩。

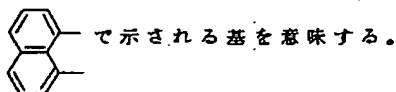
(2) 一 般 式



[式中Xは、で示される基、式 で

示される基、式 で示される基、式 

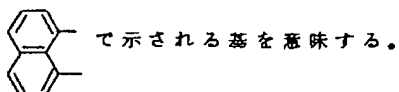
で示される基、式  で示される基、式   
 で示される基、式  で示される基、式   
 で示される基、式  で示される基、式   
 で示される基、式  で示される基または式



Yは置換若しくは置換されないピリジル基、ピリミジル基、チアゾリル基、ベンゾチアゾリル基またはアリール基を意味する。pは2または3を意味する。)で表わされるカルボン酸イミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

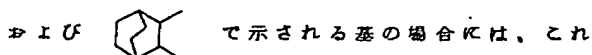
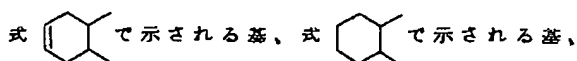
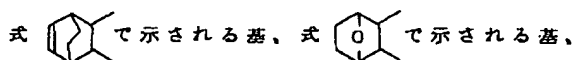
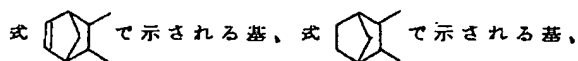
### 3. 発明の詳細な説明

本発明は、医薬品として優れた作用を有する新規なカルボン酸イミド誘導体に関する。



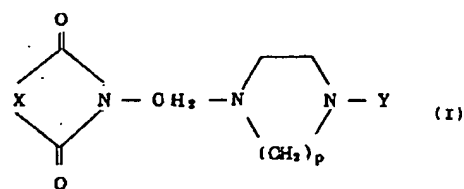
Yは置換若しくは置換されないピリジル基、ピリミジル基、チアゾリル基、ベンゾチアゾリル基またはアリール基を意味する。pは2または3を意味する。)で表わされるカルボン酸イミド誘導体およびその酸付加塩；およびその製造方法；ならびにそれを含む医薬に関する。



上記一般式(I)におけるXの定義において例えば

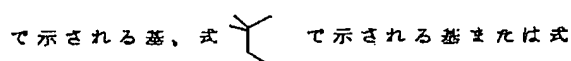
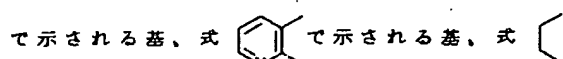
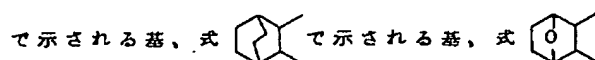
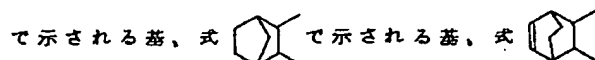
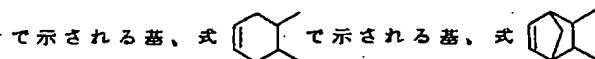


らの基が化学構造上立体異性体を有し、それぞれ

更に詳しくは、一般式



(式中Xは、 で示される基、式 



エキソ型(exo)、エンド型(endo)、シス型およびトランス型が存在するものもあるが、本発明においては、そのいずれをも含むものである。

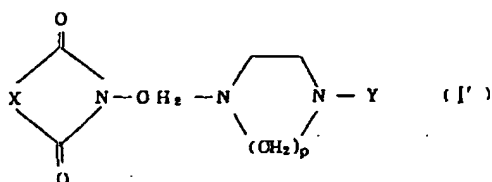
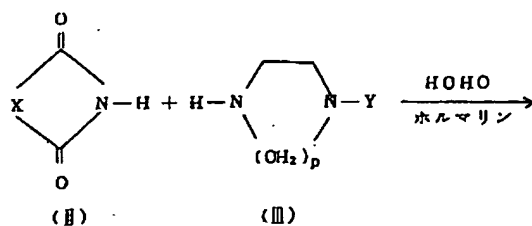
また本発明化合物(II)は、薬理的に許容される無機酸または有機酸と反応させて容易に酸付加塩とすることができる。かかる無機酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸などを、また有機酸としては例えばマレイン酸、フマル酸、コハク酸、酢酸、マロン酸、クエン酸、安息香酸などをあげることができる。

本発明によつて提供されるカルボン酸イミド誘導体は、いずれも文献未収載の新規化合物であるが、本発明者等はこれらの化合物が意外にも血糖降下作用を有し、糖尿病治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成したものである。すなわち、本発明によつて提供されるカルボン酸イミド誘導体は、従来汎用されているスルホニル尿素剤(SU剤)、ビグアナイド剤(BG剤)などと著しく構造を異にするものである。

本発明化合物(II)は、種々の方法によつて製造す

ることが可能であるが、その中で通常用いられる方法の一例を示せば次のとおりである。

(製法)



(X, Y および p は前記の意味を有する)

すなわち、(II)で表わされるイミド体と、(III)で表わされるピペラジンまたはホモピペラジン体をホルマリンの存在下、例えばエチルアルコールなどの溶媒中でマンニツヒ(Mannich)反応に附し、

目的物質を得ることが可能である。

次に、本発明の効果を説明するため、本発明化合物の血糖降下作用についての実験例をあげる。

#### 実験例

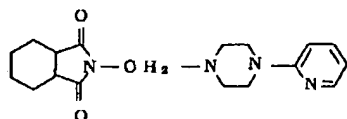
##### 耐糖能改善作用

恒溫動物室(22~24℃)で1週間以上予備飼育したS.D系雄性ラット(体重300~350g)にストレプトゾトシン(STZ)を20mg/kg静注し作製したSTZ軽症糖尿病ラット\*1を被験動物として用い、これに次に列記する化合物を5%アラビアゴム懸濁液として経口投与し、1時間後にグルコース3g/kgを腹腔内投与した後、尾静脈から経時的に採血し、血糖をアンスロン法[*U. M., Am. J. Physiol.* 209, 353-358(1965)]で測定した。対照は、STZ軽症糖尿病ラットに5%アラビアゴム懸濁液のみを投与した。その結果を表1に示すが、表1の耐糖能改善率(%)の欄の数値は、グルコース投与後1, 2, 3時間の対照群の血糖値をそれぞれ100%とし、対照群に対する被検体投与群の百

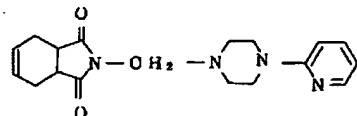
分率を耐糖能改善率として記載したものである。

#### 被検化合物

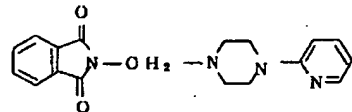
化合物A:



化合物B:



化合物O:



化合物D:

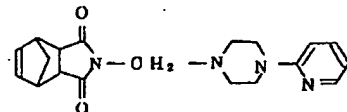


表1 耐糖能試験

検体	動物数	用量 (mg/kg)	グルコース 負荷量 (g/kg)	耐糖能改善率 *2 (%)		
				1時間後	2時間後	3時間後
化合物A	4	10	3	36	50	48
化合物B	4	10	3	17	42	39
化合物O	4	10	3	26	44	51
化合物D	4	10	3	15	27	18

\* 1 STZ軽症糖尿病ラットとは、15週令の雄性S.D系ラットに1mM クエン酸緩衝液(pH 4.5)を含む生理食塩水にストレプトゾトシンを溶解し、足背皮膚静脈より20mg/kg投与する。この動物は、飼食時血糖値は100~130mg/dlであるが、グルコース負荷後は明らかに耐糖能が低下しており、軽症の糖尿病状態を示すものである。

\* 2 耐糖能改善率とは、グルコース負荷後の検体非投与コントロール群の各ポイント(グルコース負荷1, 2, 3時間後)における血糖

値を100%とし、それに対する被検体投与群の血糖低下百分率を示す。

表1から本発明化合物が、優れた耐糖能を有していることが明瞭であり、したがって糖尿病治療薬として有用であることがわかる。

本発明の化合物を糖尿病治療薬として使用する場合は、経口投与若しくは非経口投与（筋肉内、皮下、静脈内、坐薬等）により投与される。投与量は、症状により異なるが、通常成人1日あたり100～1,000mg、好ましくは250～500mgである。

本発明の化合物を製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、注射剤、坐薬等の剤型とする。

すなわち、経口用固形製剤を調製する場合は主薬に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

賦形薬としては、例えば乳糖、コーンスターチ、

白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロースなどが、結合剤としては例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シエラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドンなどが、崩壊剤としては例えば、デンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等が、滑沢剤としては例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハツカ脂、芳香油、ハツカ油、竜腦、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には包衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろんさしつかえない。

注射剤を調製する場合には、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤などを添

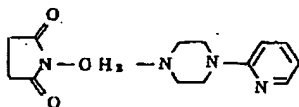
加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤とする。

次に本発明の代表的な実施例を掲げるが、本発明がこれらにのみ限定されることがないことはいうまでもない。

#### 実施例1

N - { 4 - ( 2 - ピリジル ) - 1 - ピペラジニルメチル } サクシイミド

コハク酸イミド2.5g(0.025M)と、2-ピリジルピペラジン4.1g(0.025M)を、エチルアルコール30mlに溶解し、攪拌下、この溶液中に、37%ホルマリン2.1g(0.025M)を滴加し、3時間加熱還流をおこなう。反応が完結した後冷却すると、鹽基化合物が晶出する。粗結晶5.95gを酢酸エチル35mlにより再結晶し、無色塊状晶として、次の構造式を有する鹽基化合物3.5g(収率86.8%)を得た。



・融点(℃): 148.0～150.0

・元素分析値:  $C_{14}H_{18}N_4O_2$  として

	O	H	N
理論値(%)	61.28	6.62	20.42
実測値(%)	61.48	6.86	19.91

#### 実施例2～5

実施例1の方法に準じて、次の表2に示す化合物を得た。

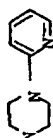


表 2

実施例	R	融点 (°C)	収率 (%)	再結晶 溶媒	分子式	元素分析値		
						Calcd	Found	理論値
2		108.5 ~ 110.0	428	酢酸 エチル	$C_{18}H_{23}N_4O_2$	65.81	7.38	17.06
3		145.0 ~ 147.0	66.1	酢酸 エチル	$C_{18}H_{23}N_4O_2$	66.22	6.81	17.16
4		158.0 ~ 161.0	81.0	酢酸 エチル	$C_{18}H_{23}N_4O_2$	67.02	7.12	16.46
5		157.5 ~ 159.5	87.9	メタノール	$C_{18}H_{23}N_4O_2$	67.05	5.63	17.38
						67.39	5.63	17.52

・融点(°C) : 106.0~108.0

・元素分析値 :  $C_{17}H_{23}N_4O_2$  として

	C	H	N
理論値	61.97	7.05	21.26
実測値	62.01	6.95	21.18

## 実施例 7 ~ 10

実施例 6 に記載した方法に準じて、次の表 3 に示す化合物を得た。

表 3

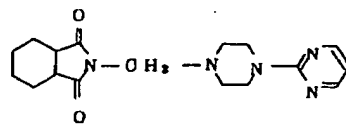


実施例	A	D	融点 (°C)	収率 (%)	分子式	元素分析値		
						Calcd	Found	理論値
7			107.0 ~ 110.0	720	$C_{18}H_{23}N_4O_2$	57.46	6.64	16.05
8			168.0 ~ 170.0	73.1	$C_{20}H_{25}N_4O_2$	57.60	6.62	16.68
9			118.0 ~ 119.0	62.2	$C_{20}H_{25}N_4O_2$	62.47	6.30	14.57
10			105.0 ~ 107.0	47.9	$C_{18}H_{23}N_4O_2$	62.33	6.17	14.48
						63.47	4.80	14.81
						63.75	4.55	15.13
						67.42	6.56	16.55
						67.99	6.50	16.95

## 実施例 6

N-(4-(2-ピリミジル)-1-ピペラジニルメチル)-1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミド

1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミド 5.6 g (0.0365 モル)、1-(2-ピリミジル)ピペラジン 6.0 g (0.0365 モル)、および 35%ホルマリン 3.1 g (0.0365 モル)をエチルアルコール 50 ml 中に仕込み、8時間還流下、反応をこなす。反応終了後、溶媒を留去して得られる黄色油状物をイソプロパノールに溶解し、冷却する。析出した結晶をろ取する。イソプロパノールにより再結晶をこなす。無色小針状晶の下記の構造を有する環化化合物 6.0 g (収率 49.9%)を得た。





## 第1頁の続き

⑤Int.Cl.	識別記号	庁内整理番号
C 07 D 417/12		7431-4C
// C 07 D 491/18		8115-4C
(C 07 D 401/12		7431-4C
207:00		7242-4C
213:00)		7138-4C
(C 07 D 401/12		7431-4C
209:00		7306-4C
213:00)		7138-4C
(C 07 D 403/12		7431-4C
209:00		7306-4C
239:00)		7166-4C
(C 07 D 417/12		7431-4C
209:00		7306-4C
277:00)		7330-4C

手 続 補 正 書

昭和59年4月19日

特許庁長官 若杉 和夫殿

事件の表示 昭和59年特許願第59328号

発明の名称 カルボン酸イミド誘導体

補正をする者 事件との関係 特許出願人

名称 (021) エーザイ株式会社

代理人

住所	東京都港区西新橋1丁目18番6号	東京ビル
氏名	井理士(6228) 高木 六	東京ビル
住所	東京都港区西新橋1丁目18番6号	東京ビル
氏名	井理士(6363) 高木 文	東京ビル

補正命令の日付 昭和 年 月 日

(発送日) 昭和 年 月 日 自発補正

補正の対象 明細書

補正の内容

1. タイプ誤記した正河明細書(内容に変更なし)を、別紙のとおり提出します。